

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-238956

(43)公開日 平成5年(1993)9月17日

(51)Int.Cl.⁵

A61K 47/36

識別記号

B 7433-4C

庁内整理番号

E 7433-4C

FI

技術表示箇所

// C08B 37/02

7433-4C

審査請求 未請求 請求項の数2(全5頁)

(21)出願番号

特願平3-194924

(22)出願日

平成3年(1991)7月9日

(71)出願人 591079395

小山 義之

千葉県野田市岩名2丁目42番地の26

(71)出願人 000004503

ユニチカ株式会社

兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地

(72)発明者 小山 義之

千葉県野田市岩名2-42-26

(72)発明者 川出 明史

千葉県松戸市常盤平双葉町20-3 ユニチ

カ松戸社宅1-306

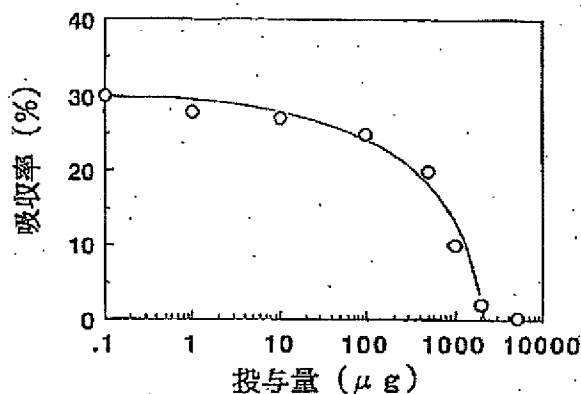
(74)代理人 弁理士 児玉 雄三

(54)【発明の名称】 薬物担体及びそれを用いた複合体

(57)【要約】

【構成】 デキストラン及びその誘導体より成る粘膜吸収性の薬物担体及びこの薬物担体と薬物とからなる複合体。

【効果】 粘膜から良好に吸収する高分子性の薬物担体であり、粘膜からの吸収性の悪い薬物や、吸収後の腎排泄の速い薬物等に対して用いることにより、これらの薬物に良好な粘膜吸収性と血中滞留性を与える。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 デキストランを構成成分とすることを特徴とする粘膜吸収性の薬物担体。

【請求項2】 請求項1記載の薬物担体と薬物との複合体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、粘膜吸収性の薬物担体及びこの薬物担体と薬物との複合体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 経口投与、直腸内投与、膈内投与、鼻腔内投与、点眼等のような粘膜からの薬剤の吸収を利用した投与方法は、簡便であり、現在多くの薬剤の臨床適応経路として用いられている。

【0003】 しかし、一般的に粘膜での薬剤の吸収効率は悪く、本経路から投与された薬剤の中には、有効に活用されることなく、未吸収のまま排泄されるものが多い。また、粘膜での薬剤の吸収効率は、一般的に高分子性薬剤より低分子性薬剤の方が良好であるため、低分子性薬剤を本経路から適応する場合が多い。しかし、低分子性薬剤は、血中に移行した後の腎排泄が速く、有効血中濃度を長時間持続することが困難であり、1日に何回もの薬剤の投与が必要である。

【0004】 近年、薬剤を高分子化合物と結合させ、高分子化することにより、血中半減期を長くする等の体内動態を改善しようとする試みが多く行われている。例えば、蛋白質制癌剤のネオカルチノスタチンを合成高分子のスチレン-無水マレイン酸共重合体に共有結合することで、血中半減期を結合前の2分間から120分間に延長したという報告がある〔ジャーナル オブ メディカル ケミストリー (J. Med. Chem.) 28巻, 455頁〜, 1985年〕。しかし、粘膜から良好に吸収される高分子化合物は報告されておらず、粘膜からの高分子化薬剤の適応は困難であり、静脈内注射等の注射による適応に限られている。

【0005】 そこで、近年、吸収促進剤を併用することで高分子化合物を粘膜から吸収させるという試みが報告された。例えば、粉末状のデキストラン (6.55mg) を吸収促進剤のグリココール酸ナトリウム塩とともにウサギの鼻腔内に投与したところ、血中濃度が上昇したという報告がある〔インターナショナル ジャーナル オブ ファーマシユーティクス (Int. J. Pharm.) 49巻, 23〜27頁, 1989年〕。

【0006】 また、オレイン酸、リノール酸等の脂質を界面活性剤で可溶化することにより作製した混合ミセルを、高分子化合物の吸収促進剤として用いる試みが多く行われている。例えば、ラットの小腸を2ヶ所で結紮して作製したクローズドループ内に、デキストラン (6mg) を混合ミセルとともに投与したところ、混合ミセル

のない場合と比較して、血中濃度が有意に増加したという報告がある〔ジャーナル オブ ファーマコバイオ ダイナミクス (J. Pharm. Dyn.) 7巻, 1〜6頁, 1984年〕。

【0007】 また、プレオマイシンとデキストラン硫酸のイオンコンプレックス (16.7mg) をラットの大腸から作製したクローズドループ内に投与したところ、混合ミセルを併用することによってコンプレックスの吸収性が有意に向上し、さらにプレオマイシンの体内動態が改善できたという報告がある〔インターナショナル ジャーナル オブ ファーマシユーティクス (Int. J. Pharm.) 13巻, 321〜332頁, 1983年〕。

【0008】 また、近年、吸収促進剤を併用することなく、消化管粘膜からの高分子化合物の吸収を利用して、薬剤の投与および体内動態の改善を試みた報告がある。これは、ヒト免疫グロブリンに制癌剤のメルファランを共有結合したものであり、経口投与後、消化管粘膜から吸収され、腫瘍部位に高濃度に蓄積することが報告されている〔ジャーナル オブ ジャパン ソサイエティ キャンサー セラピー (J. Jpn. Soc. Cancer Ther.) 21巻, 9号, 2257〜2273頁, 1986年〕。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】 吸収促進剤との併用によって高分子化合物を粘膜から吸収させるためには、吸収部位である粘膜に両者が共存し、さらに、吸収促進剤濃度を有効濃度以上に維持する必要がある。しかし、生理的条件下では、吸収促進剤自身の吸収、分解、排泄等が起こり、ループ法によって吸収促進剤の効果を評価した場合のように、高分子化合物が良好に吸収することはない。また、吸収促進剤として用いているものには、イオン性化合物が混入していることもあり、高分子化合物と薬剤とがイオン結合によって複合体を形成している場合には、薬剤が解離することがある。また、吸収促進剤を併用すること自体、非常に手間がかかることである。高分子化合物からなる薬物担体には、生体内分解性であること、あるいは体内への蓄積性がないことが必要である。しかし、生体内で容易に分解するものでは、血中滞留性の低下をきたし、特別な利点のない限り、薬物担体としては不適當である。ヒト免疫グロブリンは、腫瘍集積性を生かして制癌剤の薬物担体としては有用であるが、消化管内で容易に分解して低分子化し、さらに、粘膜からの吸収率にも問題があるため、その他の薬剤の担体としては不適當である。

【0010】 本発明は、上記のような欠点を解消するためのものであり、吸収促進剤を併用することなく、粘膜から良好に吸収され、さらに、どのような薬物にも適用でき、かつその体内動態を改善することが可能な高分子性の薬物担体及びその薬物担体と薬物との複合体を提供することを目的としたものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究の結果、高濃度で粘膜に接しない限り、デキストランが粘膜から良好に吸収されることを見出し、本発明に到達した。

【0012】すなわち、本発明は、デキストランを構成成分とすることを特徴とする粘膜吸収性の薬物担体及びこの薬物担体と薬物との複合体を要旨とするものである。

【0013】以下、本発明を詳細に説明する。

【0014】本発明で用いられるデキストランには、デキストラン誘導体も含まれる。デキストラン誘導体としては、いかなるものでも使用できるが、好ましくはデキストラン硫酸、DEAE（ジエチルアミノエチル）デキストラン、カルボキシメチルデキストラン、カルボキシデキストラン、アミノデキストラン等及びこれらと高分子あるいは低分子化合物との縮合物があげられる。

【0015】ここで用いられる高分子あるいは低分子化合物としては、デキストランと縮合物を生成するものであれば、いかなるものでも使用できるが、好ましくは酢酸、メタノール、エタノール、ガラクトース、グルコース、マンノース、フコース、グルコサミン、N-アセチルグルコサミン、アミノ酸、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン、レクチン、アガロース、マンナン、フィブリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルキチン、キトサン、カルボキシメチルセルロース、コレステロール、脂肪酸等、あるいはこれらの複合体があげられる。

【0016】上記の高分子あるいは低分子化合物をデキストランに導入する方法としては、周知の方法が採用できるが、好ましくはエステル結合、エーテル結合、グリコシド結合、アミド結合、エポキシド、ウレタン結合、ウレア結合、イオン結合、錯イオン結合、カーボネート、アセタール、チオアセタール、エナミン、シッフ塩基、アルドール縮合等によればよい。

【0017】本発明の薬物担体の分子量としては、1000~100万の範囲であればよく、好ましくは5000~50万、さらに好ましくは1万~30万の範囲である。また、本発明の薬物担体の形状としては、特に限定されるものではないが、溶液状、粉末状、フィルム状、乳剤、クリーム状あるいは顆粒状であるのが好ましい。

【0018】本発明の複合体は、前記した薬物担体と薬物との複合体である。本発明の複合体で用いられる薬物としては、どのような薬物でも使用することができるが、例えば、アムホテリシンB、アクリノール、エリスロマイシン、塩酸プロカイナムイド、クロルジアゼポキシド、酒石酸エルゴタミン、セファロリジン、チオテバ、メダゼパム、アミカシン、ジベカシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ブルスファン、メルカプトプリン、硫酸キニジン、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、インシュリン、セファロスポリン、プロスタ

グランジン、アンピシリン、ペニシリン、インドメタシン等があげられる。

【0019】本発明の複合体は、薬物担体と薬物とを、それぞれの有する官能基の種類に応じた、周知の方法で結合することができる。例えば、臭化シアン法、エピクロロヒドリン法、過ヨウ素酸酸化法、グルタルアルデヒド法等により、あるいは直接的にイオン結合、錯体結合、エステル結合、アミド結合、エーテル結合、エポキシド、ウレタン結合、アセタール、エナミン、シッフ塩基、マンニツヒ塩基、アルドール縮合、マイケル付加により、容易に結合させることができる。

【0020】デキストランは、他の高分子化合物同様、粘膜からほとんど吸収されないと考えられており、また、多くの文献等にも、吸収されない化合物の代表として取り上げられていた。しかし、その吸収性には、他の高分子化合物にはない特性があり、例えば、従来の技術で記載したように、長さ数センチのクローズドループ内に2mg以上のデキストランを投与した場合には、ほとんど粘膜から吸収されないが、投与量を2mg以下にすると、徐々に吸収性が向上し、投与量0.5mg以下では、ほぼ一定の良好な吸収性を示した。すなわち、従来デキストランが粘膜から吸収されないと考えられていたのは、投与量が多く、吸収性が低い条件下で評価したのが原因であった。

【0021】以上のような吸収特性は、デキストランを認識するレセプターが粘膜上に存在し、このレセプターを介してデキストランの吸収が起こるためである。従って、低濃度を投与した場合には、他の高分子化合物と比較して著しい吸収性を示すが、上記したような高濃度を投与した場合には、レセプター数が吸収律速となり、吸収率が低下する。しかし、経口投与、直腸内投与等の通常の投与では、投与後、デキストランが一定の個所にとどまることはなく、局所的に長時間高濃度を維持することはない。

【0022】従って、本発明を用いれば、前記したような結合のための官能基を有する薬物であれば、デキストランとの複合体として粘膜から良好に吸収させることが可能であり、また、吸収後の薬物の血中滞留性等の体内動態の改善を行うことができる。

【0023】

【実施例】次に、実施例によって本発明を具体的に説明する。

【0024】実施例1、2

平均分子量7万（実施例1）又は1万（実施例2）のデキストラン（0.1mg）を0.1Nの苛性ソーダ（0.05ml）に溶解し、その溶液中にトリチウムラベル化された水素化ホウ素ナトリウムのジメチルホルムアミド溶液（ $20\mu\text{mol}/\text{ml}$ ）を0.01ml加え、室温で4時間攪拌して、デキストランをトリチウムラベル化した。その後、0.03mlの酢酸を加えて反応を停止し、ゲル

濾過により精製した。

【0025】このようにして得られたデキストランを試験物質とし、マウスの十二指腸空腸を用いたin situ ループ法で腸管粘膜からの吸収性を評価した。すなわち、一晩絶食したマウスを麻酔下で開腹して小腸を露出させ、十二指腸空腸の二ヶ所を結紮して1.5 cm長のクローズドループを作製した。上記試験溶液を40 μ l (10 μ g) マイクロシリンジで測り取り、ループ内に注入し*

＊た後、腹部を縫合した。投与1、2時間後に再び開腹してループを摘出し、燃焼法によってループ内のトリチウムを回収後、液体シンチレーションカウンタにより放射活性を測定し、吸収率を算出した。

【0026】結果は表1のとおりであり、分子量の違いによる差はなく、いずれも良好な吸収を示した。

【0027】

【表1】

表1 デキストランの吸収率

試 験 物 質	吸 収 率 (%)	
	1時間後	2時間後
デキストラン (分子量1万)	30	55
デキストラン (分子量7万)	34	58

【0028】参考例1

実施例1で作製した平均分子量7万のトリチウムデキストランの投与量を種々変化させ、実施例1の方法に準じて、投与1時間後の吸収率と投与量の関係を求めた。その結果、図1のように、投与量の増加に伴い、吸収率が有意に低下した。

【0029】参考例2

実施例1で作製した平均分子量7万のデキストランを試験物質とし、経口ゾンデを用いてマウスに経口投与した後の血中濃度の経時変化を測定した。投与量は0.3 ml (10 μ g) とし、血中のデキストラン量は、一定量の血液を吸い込ませた濾紙中の放射活性量を燃焼法によって測定後、算出した。

【0030】なお、比較として、上記試験溶液を静脈内投与した場合の血中濃度の経時変化も測定した。

【0031】その結果、図2のように、静脈内投与と比較して濃度変化が少なく、一定濃度を長時間維持することができた。

【0032】実施例3

トリチウムラベル化したデキストラン (平均分子量1万) 2 gを、10%の苛性ソーダ溶液20 mlに溶解した後、2 mlのテトラヒドロフランに溶解した500 mgのアスピリン (アセチルサリチル酸クロライド) を加え、氷浴中で1時間攪乱し、複合体を作製した。反応終了後、エタノールで再沈して精製し、デキストラン1分子につきアスピリン5分子が結合したデキストラン-ア

スピリン複合体を得た。

【0033】これを試験物質として、参考例2に準じてマウスに経口投与し、その後の血中濃度の経時変化を測定した。

【0034】その結果、図3のように、4時間以上一定の血中濃度を維持し、アスピリンの半減期 (15分間) と比較して大幅に血中滞留性が改善できた。

【0035】

【発明の効果】本発明の薬物担体に薬物を結合することにより、薬物の血中滞留性等の体内動態を改善することができる。このことにより、薬物の有効利用が可能となるばかりか、治療効果の改善もできる。また、粘膜からの吸収性が悪く、従来は粘膜への投与ができなかった薬物に対しては、その投与を可能とする。経口投与、直腸内投与、腔内投与、鼻腔内投与、点眼等の粘膜への投与は、誰にでもできる簡便なものであり、本経路からの投与を可能にすることは、現在問題となっている病院での看護の面で大いに役立つものである。

【図面の簡単な説明】

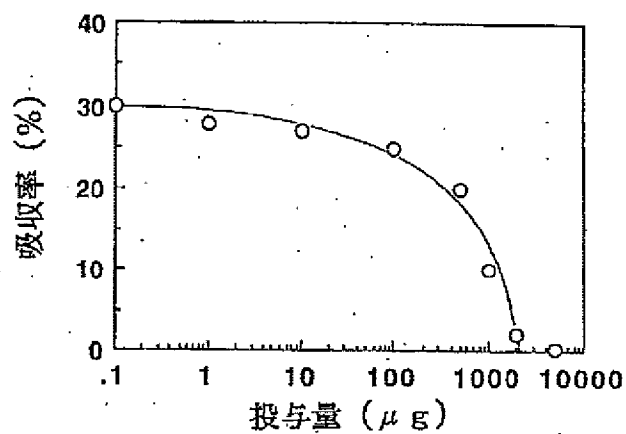
【図1】クローズドループ内に投与した平均分子量7万のデキストラン量と投与1時間後の吸収率との関係を示した図である。

【図2】平均分子量7万のデキストランを経口投与及び静脈内投与した後の血中濃度の経時変化を示した図である。

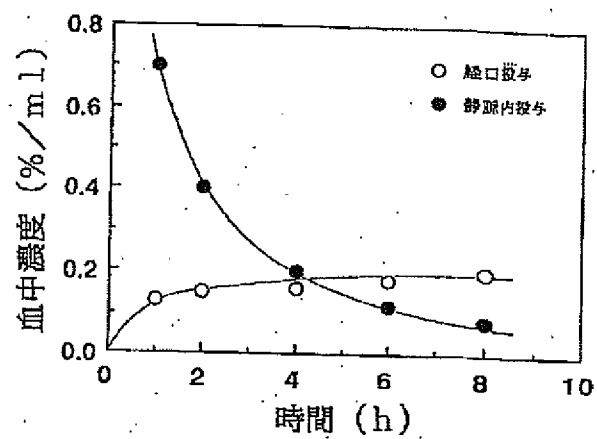
【図3】平均分子量1万のデキストランとアスピリンの

複合体を経口投与した後の血中濃度の経時変化を示した* *図である。

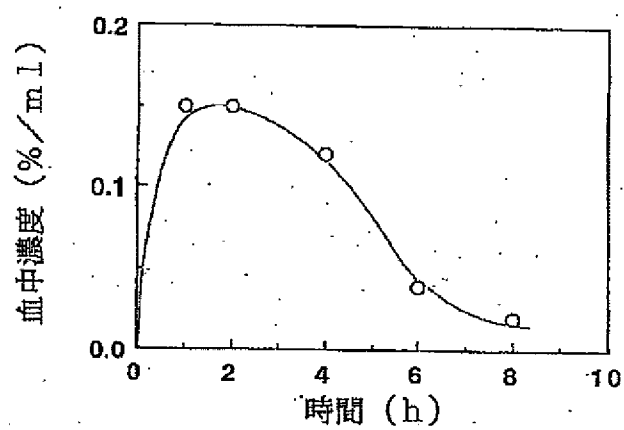
【図1】



【図2】



【図3】



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-238956

(43)Date of publication of application : 17.09.1993

(51)Int.Cl.

A61K 47/36

// C08B 37/02

(21)Application number : 03-194924 (71)Applicant : KOYAMA YOSHIYUKI
UNITIKA LTD

(22)Date of filing : 09.07.1991 (72)Inventor : KOYAMA YOSHIYUKI
KAWADE AKIHITO

(54) MEDICINAL CARRIER AND COMPLEX USING THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicinal carrier capable of imparting good mucosal absorptivity to a medicine comprising dextran as a constituent ingredient.
CONSTITUTION: The objective medicinal carrier comprises a dextran having a molecular weight within the range of 1000-1000000, especially 10000-300000 as a constituent ingredient and is in the form of a solution, powder, a film, an emulsion, a cream or a granule. The dextran derivatives are included in the dextran and dextran sulfate, diethylaminoethyl-dextran, carboxymethyl-dextran, etc., and condensates thereof with polymer compounds or low-molecular compounds are cited as the derivatives. The objective complex of the medicinal carrier with a medicine is produced by binding the medicinal carrier to the medicine by a well-known method according to the kinds of respectively possessing functional groups. This complex is well absorbed from mucous membranes without using an absorbefacient in combination and further applicable to any medicines.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. **** shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Drug support of the membrane absorptivity characterized by making a dextran into a constituent.

[Claim 2] Complex of a drug support and a drug according to claim 1.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the drug support of membrane absorptivity, and the complex of this drug support and drug.

[0002]

[Description of the Prior Art] The medication method using absorption of the drugs from membrane, such as internal use, intrarectal administration, administration in a vagina, administration in a nasal cavity, and instillation, is simple, and is used as a clinical adaptation path of current drugs many.

[0003] However, generally, the absorption efficiency of the drugs in membrane is bad, and there is much what is excreted with un-absorbing in the drugs prescribed for the patient from this path, without being utilized effectively. Moreover, generally, since the low-molecular nature drugs are better than macromolecule nature drugs, the absorption efficiency of the drugs in membrane is adapted [from this path] in low-molecular nature drugs in many cases. However, the renal excretion after shifting into blood is quick, and low-molecular nature drugs are difficult to carry out long duration continuation of the effective blood drug concentration, and need many times administration of drugs on the 1st.

[0004] Many attempts which are going to improve a moving state in the living body, such as lengthening the half-life in blood, are performed by making it combine with a high molecular compound, and macromolecule-izing drugs in recent years. For example, there is a report of having extended in 120 minutes after for [before combining the half-life in blood] 2 minutes, by carrying out covalent bond of the neocarzinostatin of a protein anticancer agent to the styrene maleic anhydride copolymer of synthetic macromolecule [28 journal OBU medical chemistry (J. Med.Chem.), 455 pages - 1985].

However, the high molecular compound absorbed good from membrane is not reported, but adaptation of the macromolecule-ized drugs from membrane is

difficult, and is restricted to adaptation by injection of an intravenous injection etc.

[0005] Then, the attempt of making a high molecular compound absorb from membrane by using absorption enhancers together in recent years was reported. For example, when a powder-like dextran (6.55mg) is prescribed for the patient into the nasal cavity of a rabbit with the glycocholic acid sodium salt of absorption enhancers, there is a report that blood drug concentration rose [49 international journal OBUFU armor shoe TEIKUSU (Int.J.Pharm.), 23-27 pages, and 1989].

[0006] Moreover, many attempts using the mixed micell produced by solubilizing lipids, such as oleic acid and linolic acid, with a surfactant as absorption enhancers of a high molecular compound are performed. For example, there is a report that blood drug concentration increased intentionally as compared with the case where there is no mixed micell, into the closed loop which ligated and produced the small intestine of a rat by two places when the dextran (6mg) was prescribed for the patient with the mixed micell [seven journal OBUFAMAKOBAIO dynamics (J.Pharm.Dyn.), 1-6 pages, and 1984].

[0007] Moreover, when the ion complex (16.7mg) of bleomycin and dextran sulfate is prescribed for the patient into the closed loop produced from the large intestine of a rat, by using a mixed micell together, the absorptivity of complex improves intentionally and there is a report that the moving state of bleomycin in the living body is further improvable [13 international journal OBU Pharma shoe TEIKUSU (Int.J.Pharm.), 321-332 pages, and 1983].

[0008] Moreover, there is a report which tried administration of drugs and an improvement of a moving state in the living body using absorption of the high molecular compound from alimentary canal membrane, without using absorption enhancers together in recent years. This carries out covalent bond of the melphalan of an anticancer agent to a human immunoglobulin, it is absorbed from alimentary canal membrane after internal use, and accumulating in a tumor site at high concentration is reported [21 journal OBU Japan SOSAITEI cancer therapies (J.Jpn.Soc.Cancer Ther.), No. 9, 2257-2273 pages, and 1986].

[0009]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In order to make a high molecular compound absorb from membrane according to concomitant use with absorption enhancers, both need to live together to the membrane which is an absorption part, and it is necessary to maintain absorption-enhancers concentration further more than effective concentration. However, under physiological conditions, the own absorption of absorption enhancers, decomposition, elimination, etc. take place, and a high molecular compound does not absorb good like [when the loop-formation method estimates the

effectiveness of absorption enhancers]. Moreover, since the ionicity compound is mixed in what is used as absorption enhancers, when a high molecular compound and drugs form complex in it by ionic bond, drugs may dissociate. Moreover, it is using absorption enhancers together itself and taking time and effort very much. It is required for the drug support which consists of a high molecular compound to be biodegradation nature or for there to be accumulative [no / to the inside of the body]. However, as long as it causes the fall of the retentivity in blood and there is no special advantage, as drug support, it is unsuitable what is decomposed easily in the living body. Although the human immunoglobulin is useful as drug support of an anticancer agent, since it decomposes easily, depolymerize of it is carried out within an alimentary canal and there is a problem also in an absorption coefficient from membrane further taking advantage of neoplasm accumulation nature, it is unsuitable as support of other drugs.

[0010] This invention is for canceling the above faults, and it aims at offering the drug support of the macromolecule nature which it is absorbed good from membrane, and can apply to any drugs further, and can improve the moving state in the living body, and the complex of the drug support and drug, without using absorption enhancers together.

[0011]

[Means for Solving the Problem] this invention persons reached [that a dextran is absorbed good from membrane, and] a header and this invention, unless membrane was wholeheartedly touched by high concentration as a result of research, in order to solve the above-mentioned technical problem.

[0012] That is, this invention makes a summary the drug support of the membrane absorptivity characterized by making a dextran into a constituent, and the complex of this drug support and drug.

[0013] Hereafter, this invention is explained to a detail.

[0014] A dextran derivative is also contained in the dextran used by this invention. As a dextran derivative, although anythings can be used, condensates with these and a macromolecule, or a low molecular weight compound, such as dextran sulfate, a DEAE (diethylaminoethyl) dextran, a carboxymethyl dextran, a carboxy dextran, and an amino dextran, are raised preferably.

[0015] Although anythings can be used as the giant molecule used here or a low molecular weight compound if a dextran and a condensate are generated, these complex, such as an acetic acid, a methanol, ethanol, a galactose, a glucose, a mannose, fucose, a glucosamine, N-acetyl glucosamine, amino acid, albumin, a collagen, gelatin, lectin, agarose, a mannan, a fibrin, beta-cyclodextrin, a carboxymethyl chitin, chitosan, a carboxymethyl cellulose, cholesterol, and a fatty acid, is raised preferably.

[0016] What is necessary is to just be preferably based on an ester bond,

ether linkage, a glycosidic linkage, amide association, epoxide, a urethane bond, urea association, ionic bond, complex ion association, carbonate, an acetal, a thioacetal, enamine, a Schiff base, aldol condensation, etc. as an approach of introducing an above-mentioned giant molecule or an above-mentioned low molecular weight compound into a dextran, although the well-known approach is employable.

[0017] As molecular weight of the drug support of this invention, it is the range of 10,000–300,000 preferably [it is desirable and] to 5000–500,000, and a pan that what is necessary is just the range of 1000–1 million.

Moreover, especially as a configuration of the drug support of this invention, although not limited, it is desirable that they are the shape of the shape of a solution, powder, and a film, an emulsion, the shape of a cream, and granularity.

[0018] The complex of this invention is complex of the above mentioned drug support and the above mentioned drug. As a drug used with the complex of this invention, although it can be used with any drugs, amphotericin B, an acrinol, an erythromycin, procainamide hydrochloride, chlorthalidone, ergotamine tartrate, cefaloridine, thiotepa, medazepam, amikacin, a dibekacin, a kanamycin, streptomycin, the busulphan, 6 mercaptopurine, quinidine sulfate, 5-fluorouracil, mitomycin-C, an insulin, cephalosporin, a prostaglandin, ampicillin, penicillin, indomethacin, etc. are raised, for example.

[0019] The complex of this invention can combine drug support and a drug by the well-known approach according to the class of each functional group which it has. For example, a cyanogen bromide method, the epichlorohydrin method, a periodate oxidation method, the glutaraldehyde method, etc. and a direct target can be easily combined by ionic bond, complex association, an ester bond, amide association, ether linkage, epoxide, a urethane bond, an acetal, enamine, the Schiff base, the Mannich base, aldol condensation, and the Michael addition.

[0020] The dextran was taken up as a representative of the compound which is considered to hardly be absorbed from membrane like other high molecular compounds, and is not absorbed by many reference etc. However, as there is a property which is not in other high molecular compounds in the absorptivity, for example, the Prior art indicated, when a dextran 2mg or more was prescribed for the patient into a closed loop with a die length of several cm, it was hardly absorbed from membrane, but when the dose was set to 2mg or less, absorptivity improved gradually and the dose of 0.5mg or less showed good, almost fixed absorptivity. That is, that it was thought that a dextran was not conventionally absorbed from membrane had many doses, and it was the cause which was evaluated under the conditions that absorptivity is low.

[0021] The above absorption properties are for the receptor which

recognizes a dextran to exist on membrane and for absorption of a dextran to take place through this receptor. Therefore, when low concentration is prescribed for the patient, remarkable absorptivity is shown as compared with other high molecular compounds, but when high concentration which was described above is prescribed for the patient, an absorption rate limiting next door and an absorption coefficient fall [the number of receptors].

However, in the usual administration of internal use, intrarectal administration, etc., after administration, a dextran does not remain in a fixed part and long duration high concentration is not maintained locally.

[0022] Therefore, if it is the drug which has a functional group for association which was described above if this invention is used, it is possible to make it absorb good from membrane as complex with a dextran, and moving states in the living body, such as the retentivity in blood of the drug after absorption, can be improved.

[0023]

[Example] Next, an example explains this invention concretely.

[0024] An example 1, two mean molecular weights 70,000 (example 1), or the dextran (0.1mg) of 10,000 (example 2) was dissolved in 0.1-N caustic alkali of sodium (0.05ml), 0.01ml (20micro mol/(ml)) of dimethylformamide solutions of the sodium borohydride by which tritium labeling was carried out into the solution was added, it stirred at the room temperature for 4 hours, and tritium labeling of the dextran was carried out. Then, the acetic acid of 0.03microl was added, the reaction was suspended, and gel filtration refined.

[0025] Thus, in situ use the obtained dextran as the trial matter and using the duodenum jejunum of a mouse The loop-formation method estimated the absorptivity from an intestinal mucosa. That is, it made an incision in the abdomen under anesthesia of the mouse which abstained from food overnight, the small intestine was exposed, two places of duodenum jejunum were ligated, and the closed loop of 1.5cm length was produced. The abdomen was sutured, after measuring the above-mentioned testing liquid by 40microl (10microg) micro syringe and pouring in into a loop formation. 1 or 2 hours after administration, it made an incision in the abdomen again, and the loop formation was extracted, the tritium within loop formation recovery-back was measured with the combustion method, radioactivity was measured with the liquid scintillation counter, and the absorption coefficient was computed.

[0026] The result was as in Table 1, there is no difference by the difference in molecular weight, and all showed good absorption.

[0027]

[Table 1]

表1 デキストランの吸収率

試 験 物 質	吸 収 率 (%)	
	1 時間後	2 時間後
デキストラン (分子量1万)	30	55
デキストラン (分子量7万)	34	58

[0028] Various doses of the tritium dextran of the mean molecular weight 70,000 produced in the example of reference 1 example 1 were changed, and it asked for the absorption coefficient 1 hour after administration, and the relation of a dose according to the approach of an example 1. Consequently, the absorption coefficient fell intentionally with the increment in a dose like drawing 1.

[0029] The dextran of the mean molecular weight 70,000 produced in the example of reference 2 example 1 was used as the trial matter, and aging of the blood drug concentration after administering orally to a mouse using an oral sound was measured. Setting the dose to 0.3ml (10microg), the amount of dextrans in blood computed after measurement the amount of radioactivity in the filter paper which inhaled the blood of a constant rate with the combustion method.

[0030] In addition, aging of the blood drug concentration at the time of administering the above-mentioned testing liquid intravenously was also measured as a comparison.

[0031] Consequently, like drawing 2, there was little concentration change as compared with intravenous administration, and fixed concentration was able to be maintained for a long time.

[0032] After dissolving dextran (average molecular weight 10,000) 2g which carried out example 3 tritium labeling in 20ml of 10% of caustic-alkali-of-sodium solutions, the 500mg aspirin (acetylsalicylic-acid chloride) which dissolved in the 2ml tetrahydrofuran was added, it disturbed in the ice bath for 1 hour, and complex was produced. It reprecipitated and refined by ethanol after reaction termination, and the dextran-aspirin complex which aspirin 5 molecule combined per dextran 1 molecule was

obtained.

[0033] According to the example 2 of reference, it administered orally to the mouse by having made this into the trial matter, and aging of subsequent blood drug concentration was measured.

[0034] Consequently, like drawing 3 , blood drug concentration fixed for 4 hours or more was maintained, and the retentivity in blood has been sharply improved as compared with the half-life (for 15 minutes) of aspirin.

[0035]

[Effect of the Invention] By combining a drug with the drug support of this invention, moving states in the living body, such as the retentivity in blood of a drug, are improvable. By this, an improvement of about [that a deployment of a drug is attained] and a curative effect can also be performed. Moreover, the absorptivity from membrane is bad and the administration is conventionally enabled to the drug whose administration to membrane was not completed. Anyone can do administration to membrane, such as internal use, intrarectal administration, administration in a vagina, administration in a nasal cavity, and instillation, and the simple thing for which administration from this path is enabled is greatly utility in respect of nursing in the hospital which poses a current problem.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is drawing having shown the relation between the amount of dextrans of the mean molecular weight 70,000 prescribed for the patient into the closed loop, and the absorption coefficient 1 hour after administration.

[Drawing 2] It is drawing having shown aging of the blood drug concentration after administering orally and administering the dextran of a mean molecular weight 70,000 intravenously.

[Drawing 3] It is drawing having shown aging of the blood drug concentration after administering orally the dextran of a mean molecular weight 10,000, and the complex of aspirin.

[Translation done.]